Aus der Königl. Universitäts-Frauenklinik zu Marburg.
(Direktor: Prof. Dr. Zangemeister.)

Ueber Pituitrin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

Hohen Medicinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Werner Steuernagel
aus Cöln a. Rh.

ACAD. LUGDUNAT. BIBL.

MARBURG
Buchdruckerei Chr. Schaaf
1911.

Angenommen von der medizinischen Fakultät der Universität Marburg am 17. November 1911.

Referent: Herr Prof. Dr. Zangemeister.

Gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät.

Die Hypophyse stellt wie bekannt, ein annähernd rundliches Organ dar, welches beim erwachsenen Mann, nach den Feststellungen von Erdheim und Stumme, durchschnittlich 0,61 gr wiegt. Es gehört topographisch dem Mittelhirn, resp. dem Boden des 3. Ventrikels an, mit dem es vermittelst des Hypophysenstieles, der auch Trichter oder Infundibulum genannt wird, zusammenhängt. Die Hypophyse besteht aus 2 Lappen, einem vorderen drüsigen und einem kleinen hinteren Lappen oder Infundibularteil. Beide Lappen sind in eine Kapsel eingebettet, die von der Dura mater ausgeht, und mittels des gewöhnlich soliden, mitunter auch hohlen Stiels mit dem Gehirn in Verbindung steht. Der Vorderlappen entsteht als Ausbuchtung der ektodermalen, primären Mundbucht oder Rathke'schen Tasche. Er setzt sich zusammen aus drüsenartig, in Strängen angeordneten Epithelialzellen, welche verschiedene Grundformen erkennen lassen. Die wichtigsten Typen derselben sind:

1. Eosinophile
2. Basophile
3. Hauptzellen.

Die beiden ersten Zellgruppen werden wegen ihrer leichten Färbbarkeit auch gemeinsam als Chromophile bezeichnet, während die färberisch sehr schwer darstellbaren Hauptzellen den Namen Chromatophoben führen. Ein bindegewebiges Stroma ist nur in geringer Menge vorhanden. Dadurch dass die sezernierenden Epithelien direkt den Gefässräumen angelagert sind, erhält dieser Teil der Hypophyse eine unverkennbare Ähnlichkeit mit den Blutdrüsen, speziell der Glandula Thyreoidea.

Der Hinterlappen dagegen entsteht als eine Ausstülpung des Infundibularteiles des Gehirns. Diese Abstammung zeigt sich vor allem in dem Vorhandensein von Gliagewebe, das im Verein mit bindegewebigen Elementen den wesentlichsten Teil im histologischen Aufbau des Hinterlappens ausmacht. Als besonderer Abschnitt wäre schliesslich die von Herring als Pars intermedia bezeichnete, sogenannte Markschicht zu nennen. Diese wird von einer Zone epithelialen Gewebes gebildet, die sich zwischen Vorder- und Hinterlappen an der Stelle eines im foetalen Leben vorhandenen Epithelialspaltes befindet. Das Zellsekret dieses Teiles soll dem Schilddrüsencolloid ausserordentlich ähnlich sein, und nach den Untersuchungen von Schnitzler und Ewald sogar Jod enthalten. Dem ist aber von anderen, besonders von Baumann, dem Entdecker des Thyreojodins selbst, widersprochen worden.

Obwohl die Physiologie der Hypophyse auf Grund der Ergebnisse zahlreicher Exstirpationsversuche noch keineswegs völlig geklärt ist, so erscheint es doch zweifellos, dass die Hypophyse ein lebenswichtiges Organ darstellt; Versuche in dieser Hinsicht sind von italienischen Forschern schon in den Jahren 1890—95 an Hunden und Katzen versucht und von Paulesco, sowie Cushing zusammen mit Crowe und Homans nachgeprüft worden. Sämtliche Forscher kommen zu dem Resultat, dass die totale Exstirpation der Hypophyse bei den Versuchstieren, unter dem Zeichen von Cachexie unrettbar zum Tode führt. Dieselben letal endigenden Erscheinungen traten auf, wenn nur der Vorderlappen entfernt wurde, während dagegen die Entfernung des Hinterlappens allein, von den Tieren ohne die geringste Reaktion vertragen wurde. Diese zuerst von Vassalle und Sacchi sowie Caselli veröffentlichten Resultate regten zu weiteren Versuchen über die Physiologie der Hypophyse an, die dann von Olivier und Schäfer vorgenommen wurden. Sie bedienten sich dazu der aus der Hypophyse hergestellten Extrakte, und waren die ersten, die den Nachweis erbrachten, dass diesem Hypophysenextrakt eine Blutdrucksteigernde Wirkung zukommt. Einen weiteren wesentlichen Fortschritt bedeutete es, als Howell fand, dass in erster Linie dem Extrakte des Infundiblarteiles, also des hinteren nervösen Abschnittes der Hypophyse die blutdrucksteigernden und pulsverlangsamenden Eigenschaften zukommen, während

Falta und Ivcocic zeigen konnten, dass die aus dem vorderen Abschnitt dieses Organs hergestellten Extrakte den Blutdruck eher herabsetzten. Diese Ergebnisse sind von den Italienern Vasalle und Sacchi gleichzeitig und unabhängig gefunden worden.

Ich selbst hatte Gelegenheit im vergangenen Jahre den Einfluss der Hypophyse auf den Blutdruck an 6 nach der Methode von Vassalle und Sacchi operierten Katzen zu beobachten. Diese Fälle sind aus einer Versuchsgruppe von 27 Tieren als die charakteristischsten herausgegriffen worden und sollen an anderer Stelle noch ausführlich besprochen werden. Zwei Tiere, bei denen die ganze Hypophyse zerstört war, starben innerhalb von 2 resp. 3 Tagen, unter den Erscheinungen rapid fortschreitender Cachexie. Bei 2 anderen Tieren, bei denen nur der hintere Lappen der Hypophyse zerstört war, zeigte sich eine deutliche Blutdrucksenkung die sich durch subkutane Injektion von Hypophysenextrakt aus dem Infundibularteil wieder vollständig ausgleichen liess. Die beiden letzten Tiere, bei denen beide Lappen der Hypophyse nicht vollständig zerstört waren, gingen unter den Erscheinungen von Cachexie und sehr grossen Blutdruckschwankungen, aber erst im Lauf von 4 Wochen zu Grunde, nachdem es gelungen war den raschen Verlauf durch subkutane Injektion von Hypophysenextrakt eine ganze Zeit lang aufzuhalten. Bei anderen gesunden Tieren, die mit Hypophysenextrakt eingespritzt wurden, zeigte sich regelmässig eine durch

Stunden anhaltende Blutdrucksteigerung, die besonders deutlich zu beobachten war, wenn bei dem Tier durch Aderlass der Blutdruck künstlich erniedrigt worden war. Man kann also wohl mit Recht aus diesen Ergebnissen den Schluss ziehen, dass die Hypophyse ein regulatorisches Organ für den Blutkreislauf darstellt und mit zu den lebenswichtigen Organen gerechnet werden muss.

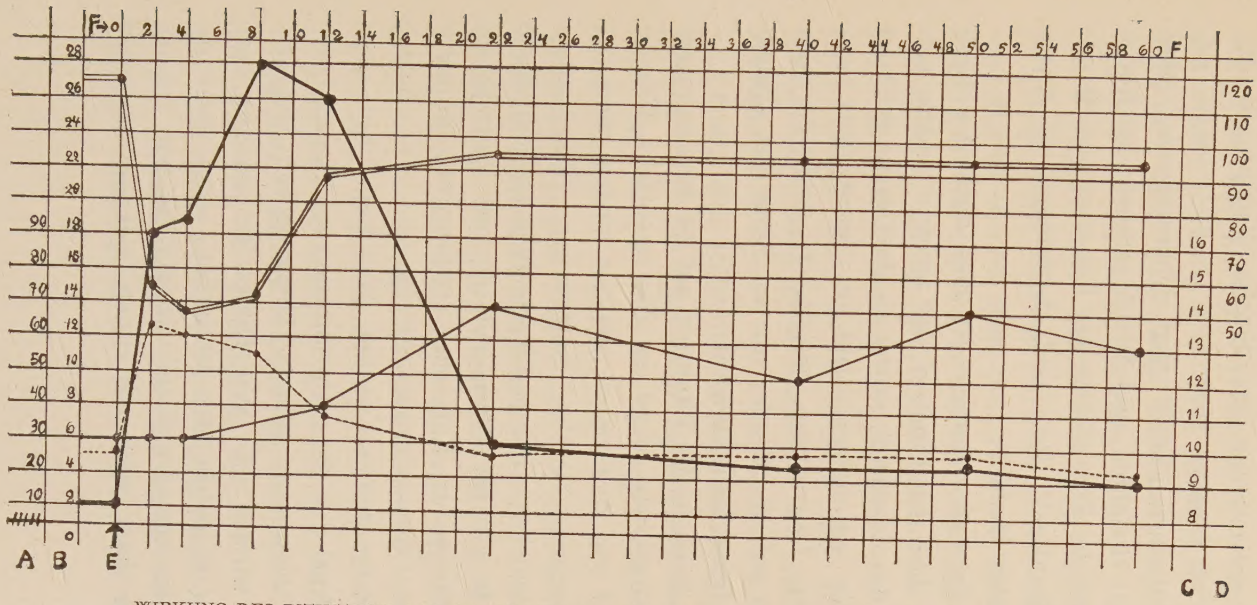
Eine chemische Isolierung der wirksamen Substanzen der Hypophyse aus den Extrakten ist bisher nicht gelungen. Wir sind daher bei unseren Versuchen über die Physiologie der Hypophyse nach wie vor auf das Studium der Extrakte angewiesen. Von den meisten, welche sich mit der Untersuchung über die Bedeutung der Hypophyse beschäftigt haben, wird heute der von der Firma Parke, Davis & Co. in London aus dem Hinterlappen der Hypophyse dargestellte Extrakt benutzt.

Es wird der Hinterlappen zu einem feinen Brei verrieben und mit angesäuertem Wasser extrahiert. Dieser Extrakt wird dann filtriert, weiter gereinigt bis er farblos ist, von Eiweisstoffen befreit, und kommt unter dem Namen Pituitrin in den Handel. 1 ccm dieser Flüssigkeit entspricht 0,1 gr des feuchten Infundibularteils der Hypophyse. Neuerdings nun stellt die Firma, nachdem die Ungefährlichkeit des Präparates ausprobiert worden ist, einen Extrakt her, von dem 1 ccm einer Menge von ungefähr 0,2 gr Organsubstanz entspricht.

Im folgenden soll daher nur noch von diesem Präparat die Rede sein.

In der Wirkung zeigt das Pituitrin sehr viel Ähnlichkeit mit den Eigenschaften des wirksamen Bestandteils der Nebennieren, nämlich dem Adrenalin. Denn auch dieses ist im stande den Blutdruck zu erhöhen. Ferner ist beiden Präparaten gemeinsam die mydriatische Wirkung auf die Pupille des ausgeschnittenen Froschauges. Ein Unterschied in der Wirkung dagegen besteht darin, dass die durch Pituitrin hervorgerufene Blutdrucksteigerung eine langsam einsetzende, mässig hohe, aber langanhaltende ist, während beim Adrenalin die Steigerung schnell einsetzend, ziemlich hoch ansteigt, aber auch ebenso schnell wieder verschwindet. Dass das Pituitrin und das Adrenalin wirklich zwei verschiedene Substanzen sind, geht daraus hervor, dass wie Borchardt und Allers gezeigt haben, das Pituitrin die dem Adrenalin eigene Eisenchloridreaktion (Grünfärbung) nicht gibt und ebenso wenig die für das Adrenalin charakteristische Sublimatreaktion von Comesati und die Jodreaktion von Fränkel und Allers.

Eine weitere Wirkung des Pituitrins, die dem Adrenalin nicht zukommt, besteht in seinem Einfluss auf die Urinsekretion. Schon im Jahre 1906 zeigten Schäfer und Herring, dass den Extrakten aus dem Infundibularteil der Hypophyse eine starke diuretische Wirkung zukommt, die sich, wie Pal meinte, aus einer



WIRKUNG DES PITUITRINS AUF RESPIRATION, BLUTDRUCK, PULS UND HARNSEKRETION BEI EINEM ANÄSTHESIERTEN HUNDE (NACH HOUGHTON).

starke Linie—Harnmenge. schwache Linie—Atmung.
gebrochene Linie—Blutdruck. doppelte Linie—Puls
E—Zeitpunkt der Injection.

Col. A—Blutdruck in Mm-Hg. Col. C—Atmung.
Col. B—Harnsekretion in Tropfen Col. D—Pulsfrequenz.
Linie F—Zeit in Minuten.

isolierten Erweiterung der distalen Endigungen der Nierenarterie erklären lässt.

Graphisch dargestellt zeigt nebenstehende, einer Arbeit von Houghton und Merril entnommene Kurve sehr schön die Einwirkung des Pituitrins auf Respiration, Blutdruck, Puls und Harnmenge bei einem anästesierten Hunde.

Von grossem Interesse ist hier auch die Feststellung, dass das Pituitrin sich insofern anders verhält wie das Adrenalin, indem es die Organe bald im Sinne der autonomen, bald im Sinne der sympathischen Innervation beeinflusst, während das Adrenalin auf alle Organe nur im Sinne der sympathischen Innervation einwirkt.

Den Einfluss des Pituitrins auf die Beckenorgane endlich studierten zuerst im Tierversuch v. Frankl-Hochwart und A. Fröhlich, und sie fanden, dass der Hypophysenextrakt die motorischen Blasennerven (n. pelvicus) bei Hund und Katze in mässigem Grade erregt. In gleicher Weise ruft er bei schwangeren resp. laktierenden Kaninchen rythmische, mitunter maximale Uteruskontraktionen hervor. Die beiden vorerwähnten Autoren stellten dann ferner fest, dass in der Regel nur die erste Injektion wirksam ist, ein Befund, dem von neueren Untersuchern entgegengetreten worden ist. Wir fanden bei unseren noch näher zu besprechenden Versuchen, dass zwar die erste Dosis zuweilen allein wirksam zu sein scheint, doch nur dann, wenn der ersten Injektion die zweite

zu schnell gefolgt war. Warteten wir dagegen nach der ersten Injektion erst 1 -2 Stunden ab, so zeigte sich auch eine zweite, resp. nach weiterem Abwarten noch eine dritte Dosis wirksam.

Nachdem nun durch das Tierexperiment die Wirkung des Pituitrins auf den Uterus festgestellt und gezeigt worden war, dass es die Erregbarkeit des Uterus erhöht und ihn zu starken Kontraktionen reizt, lag es nahe, die im Tierversuch gefundenen Resultate auch auf den Menschen anzuwenden, und so kam das Pituitrin zur Verwendung in der praktischen Geburtshilfe und zwar zunächst bei post-partum Blutungen.

Foges und Hofstätter waren die ersten die hier über günstige Resultate berichten konnten und zeigten, dass das Pituitrin dem von Neu erprobten Suprarenin zum mindesten ebenbürtig ist. Da sich bei diesen Versuchen gezeigt hatte, dass die erzeugten Uteruskontraktionen den physiologischen Wehen sehr ähnlich waren, kam Hofbauer dazu, das Pituitrin als wehenanregendes und wehenverstärkendes Mittel zu versuchen. Er berichtete zunächst über im ganzen 11 Fälle, in denen das Pituitrin zur Anwendung kam, und niemals versagte. Ungefähr 2—10 Minuten nach der Injektion setzten regelmässige kräftige Wehen ein, die meist bis zur Beendigung der Geburt anhielten und selten eine zweite Injektion nötig machten. Ferner konnte Hofbauer zeigen, dass die im Tierversuch festgestellte Wirkung auf die Blase auch beim Menschen

eintritt. Die Kreissenden konnten z. T. unmittelbar nach der Injektion Wasser lassen, während es ihnen vorher stundenlang nicht möglich gewesen war, die Blase zu entleeren.

In Bezug auf die Leitung der Nachgeburtsperiode dagegen hält Hofbauer das Pituitrin für „zum mindesten entbehrlich", eine Ansicht, die Klotz nicht teilen zu können angibt, weil er auch bei atonischen Blutungen Pituitrin mit gutem Erfolg gegeben haben will. Es scheint aber doch noch verfrüht zu sein, das Pituitrin zur Behandlung von Nachgeburtsblutungen zu empfehlen, denn erstens liegt kein Grund vor, die altbewährten Sekalepräparate aufzugeben und zweitens ist der Hypophysenextrakt z. Zt. noch zu teuer, weil eine einmalige Injektion auf 95 Pfg. zu stehen kommt, während der Preis für das doch mindestens ebenso gute Ergotin noch nicht einmal die Hälfte dieses Preises beträgt.

Dagegen scheint das Pituitrin sich seiner wehenanregenden und wehenfördernden Eigenschaften halber einen bleibenden Platz im geburtshilflichen Arzneischatz zu erobern, da wir ja bisher kein Mittel kannten, welches wirklich imstande war, rhythmische Kontraktionen der Uterusmuskulatur auszulösen. Alle früher dafür empfohlenen Mittel, wie heisse Douchen, Chinin u. a. wirken nicht sicher, sondern versagen häufig, während das Pituitrin scheinbar allen an es gestellten Anforderungen gerecht wird, vorausgesetzt natürlich, dass sich die Anwendung innerhalb einiger, noch näher zu besprechenden Grenzen hält.

Durchweg haben alle neueren Autoren nur Gutes über das Pituitrin zu berichten. Angeregt durch diese zahlreichen günstigen Erfahrungen, sah sich auch Herr Professor Zangemeister veranlasst, das Pituitrin auf der geburtshilflichen Abteilung seiner Klinik ausprobieren zu lassen und beauftragte mich mit der Ausführung dieser Versuche, die für mich ja von besonderem Interesse waren, weil ich mich schon länger mit dem Studium des Hypophysenextraktes beschäftigt hatte.

Ich kann heute schon über 30 Fälle [1]) aus der Marburger Frauenklinik berichten, und zwar, um das Resultat vorweg zu nehmen, fast ausschliesslich günstiges, besonders da wir uns die neuesten Erfahrungen, die Hofbauer in weiteren 66 Fällen gesammelt hat, schon zum Teil zu Nutze machen konnten.

Wir haben das Pituitrin nicht nur bei normalen Kreissenden, sondern auch bei pathologischen Lagen und besonders als Unterstützungsmittel bei der Einleitung der künstlichen Frühgeburt verwandt. Bevor ich aber zu einer Besprechung der erzielten Resultate übergehe, möchte ich kurz wenigstens einige der wichtigsten Geburtsberichte im Auszuge anführen, weil diese für die nachherige Beurteilung der Wirkung von der grössten Bedeutung sind.

---

1) Anmerkung bei der Korrektur: Die Zahl ist mittlerweile auf 50 gestiegen, ohne dass die Resultate sich verändert hätten.

Fall I. Frau M. H., 35 J., XI. para, kommt in partu auf den Saal. Während der Vorbereitung Geburt eines lebensfrischen Mädchens von 3200 gr Gewicht. Aeussere Untersuchung: Fundus noch handbreit über dem Nabel. Links sind Herztöne zu hören. Daher Diagnose: Gemelli. Die innere Untersuchung ergiebt eine zweite Gesichtslage. Da seit Geburt des ersten Kindes (vor 2 Stunden) keine Wehe eingetreten ist, 0,7 ccm Pituitrin subcutan. Nach 5 Minuten einige leichte Wehen, die nach 1/4 Stunde wieder aufhören. Daher 20 Minuten nach der ersten Injektion nochmals 0,6 ccm Pituitrin subcutan. 3 Minuten später einige gute Wehen, während welcher die Fruchtblase springt und der Kopf ins Becken eintritt. Nach 1/2 Stunde vollkommener Stillstand der Geburt. Innere Untersuchung: Kopf fast auf dem Beckenboden, zweite Stirnlage. Ordination: 0,5 ccm Pituitrin subcutan. Da nach weiteren 1 1/2 Stunden, also im ganzen über 4 Stunden nach der Geburt des ersten Kindes keine Wehen auftreten und die kindlichen Herztöne schlechter werden, wird die Geburt durch Forceps beendet.

Fall II. Frau M. M., 39 J., I. para. Diagnose: In partu, Foetus maceratus, 1. Schädellage. Aufnahme auf den Saal 8./VIII. 11.00 a. m. Gute Wehen, die am 9./VIII. um 3.00 a. m. gänzlich aufhören. Die innere Untersuchung ergiebt: Muttermund vollständig, Kopf tief im Becken. Therapie: 1 ccm Pituitrin um 5.30 a. m. Nach 4 1/2 Minuten setzten kräftige Wehen

ein, die bis zur Beendigung der Geburt um 6.10 a. m. anhalten.

Fall III. Frau A. J., 24 J., I. para. Diagnose: 2. Schädellage. Kopf beweglich über dem Becken. Veramessung nach Prof. Zangemeister: 8,9 cm. Aufnahme auf den Saal am 2./IX. 3.00 p. m. mit guten Wehen, die bis zum 3./IX. 7 Uhr anhalten. Innere Untersuchung: Muttermund vollständig, Blase gesprungen, Kopf beweglich über dem Becken. Therapie: 8.00 p. m. 1 ccm Pituitrin subcutan. Nach 6 Minuten sehr starke Wehen. Bei der dritten Wehe tritt der Kopf mit einem Ruck ins Becken und um 9.30 p. m. ist die Geburt beendet. Das Kind ist lebensfrisch.

Fall IV. Frau E. K., 34 J., V. para. Aufnahme am 26./VII. wegen Blutung. Innere Untersuchung 27./VII. 10.30 a. m.: Muttermund für 2 Finger durchgängig, von Placentargewebe überlagert. Diagnose: Abortus incipiens. Placenta praevia. Therapie: Einlegen eines Zweifel'schen Bläschens. Leichte Wehen bis zum 27./VII. 5.20 a. m. Von da bis zum 28./VII. 1.00 p. m. keine Wehen mehr; daher 1 ccm Pituitrin subcutan. 1.10 p. m. Einsetzen guter Wehen. 4.45 p. m. Ausstossung des Bläschens, dem um 5.10 p. m. die Frucht folgt. Keine Blutung. Uterus dauernd gut kontrahiert. Nach 3 Stunden wurde die Placenta manuell gelöst.

Fall V. Frau A. H., 22 J., I. para. Diagnose: 1. Schädellage, Kopf beweglich über dem Becken. Vera: 9,2. Lagerung 8./VIII. 11.40 p. m. Innere

Untersuchung 9./VIII. 12.20 a. m. Blase gesprungen. Kopf beweglich über dem Becken. Wehen sehr schlecht, alle ½ Stunde. Therapie: 12.50 a. m. 1 ccm Pituitrin subcutan. Nach 7 Minuten gute Wehen, die bis zur Beendigung der Geburt um 3.04 a. m. anhalten.

Fall VI. Frau B. L., 24 J., I. para. Diagnose: 2. Steisslage. Steiss beweglich über dem Becken. Aufnahme auf den Kreissaal 14./VII. 9.10 a. m. Gute Wehen. Blasensprung 12.30 p. m. Darauf bis 1.30 p. m. keine Wehe mehr. Innere Untersuchung: Muttermund einmarkstückgross. Portio noch nicht ganz verstrichen. Steiss fest im Beckeneingang. Therapie: 1 ccm Pituitrin. Erst 50 Minuten nach der Injektion setzen wieder Wehen ein. Geburt 11.40 p. m.

Fall VII. Frau E. H., 30 J., II. para. Diagnose: Tbc. ossis sacri. Grav. mens. IV. Es wird beschlossen, die Frühgeburt einzuleiten. 29./IX. 1.10 p. m. Einlegen eines Zweifel'schen Bläschens nach Hegardilatation bis No. 15. Da am 1./X. 9.30 a. m. noch immer keine Wehen aufgetreten sind, 0,8 ccm Pituitrin subcutan. Nach 5½ Minuten sehr gute Wehen. 11.40 a. m. Ausstossung des Bläschens, dem 11.50 a. m. der Foet folgt. 1.00 p. m. manuelle Placentarlösung. Uterus dauernd hart.

Fall VIII. Frau M. H., 30 J., I. para. Diagnose: Tbc. pulmonum 3. Grades. Grav. mens. II. Therapie: Einleitung der künstlichen Frühgeburt. 8./IX. 5.30 p. m. Einlegen eines Zweifel'schen Bläschens. Einige leichte Wehen, die von 10.30 p. m. bis 10./X. 3.00

p. m. völlig sistieren. Ordination: 1 ccm Pituitrin subcutan. Nach 6 Minuten kräftige, regelmässige Wehen. 9.00 p. m. Ausstossung des Bläschens, dem die Frucht sofort folgt. Placenta nach einer halben Stunde auf Crédé. Uterus dauernd gut kontrahiert.

Fall IX. Frau A. D., 40 J., VII. para. Kommt wegen Blutung. Diagnose: Grav. mens. IV. Abortus incipiens. Alte Cervixrisse. 28./X. 1911, 11.15 a. m. Muttermund für einen Finger durchgängig. Einlegen eines Metreurynters. Keine Wehen bis 1.45 p. m. Daher 1 ccm Pituitrin subcutan. Nach 4 Minuten gute Wehen, die bis zur Beendigung der Geburt um 1.45 p. m. anhalten. Uterus dauernd hart.

Fall X. Frau M. B., 31 J., IV. para. Kommt wegen Blutung. Innere Untersuchung: Muttermund für einen Finger durchgängig, von Placentargewebe überdeckt. Diagnose: Grav. mens. V. Placenta praevia, Abortus incipiens. 18./X. 10.30 a. m. Einlegen eines Metreurynters. Darauf leichte Wehen, die um 1.30 p. m. wieder aufhören, um bis 8.20 p. m. völlig zu sistieren. 1 ccm Pituitrin subcutan. Nach 6 Minuten eine leichte Wehe, nach 10 Minuten kräftige Wehen. 9.00 p. m. Ausstossung des Metreurynters mit der Frucht. Nach 2 Stunden manuelle Placentarlösung.

In allen übrigen Fällen handelt es sich um die Verwendung des Pituitrins zur Bekämpfung der Wehenschwäche bei normalen Kreissenden und Schädellagen. Meist wurde das Pituitrin hier in der Austreibungszeit gegeben, der Erfolg war in fast allen Fällen der

gleiche und lässt sich schematisch ungefähr so darstellen: 4—10 Minuten nach der Injektion setzten die Wehen ein, meist mit einer krampfartigen Wehe von ungefähr 3 Minuten Dauer. Die nächste folgte nach weiteren 5 Minuten und dauerte 1—2 Minuten. Dann wurden die Kontraktionen fast immer ganz rhythmisch: alle 3 Minuten eine Wehe von ziemlicher Stärke und 1—2, ja zuweilen selbst 3 Minuten Dauer. Dieser Wehentyp blieb, was natürlich nur bei den länger dauernden Geburten zu beobachten war, durchschnittlich 1½ Stunden lang derselbe, um dann allmählich abzuklingen. Die Wehen wurden zunächst schwächer, dann seltener und hörten nach 2 Stunden fast ganz auf. Erfolgte jetzt eine zweite Injektion, so wurde der Wehentyp wieder genau derselbe, wie bei der ersten Einspritzung. Mehr wie 2 Injektionen haben wir nie gebraucht, um eine Geburt zu beendigen; nur ein einziges Mal bei einer 38jährigen Erstgebärenden mit sehr rigiden Weichteilen wurde eine 3. Injektion nötig. Aber auch diese erwies sich als ebenso wirksam wie die beiden vorhergehenden, und selbst hier gelang es, die Geburt spontan zu Ende zu führen, trotzdem wir schon nicht mehr damit gerechnet hatten. Es war überhaupt ganz auffallend, wie flott die Dehnung der Weichteile besonders bei älteren Erstgebärenden unter der Pituitrinwirkung von statten ging.

Eine Schädigung des Kindes haben wir in keinem der Fälle, auch nicht, wenn Pituitrin wiederholt gegeben wurde, beobachtet. Die Herztöne wurden nach

der Injektion alle ¼ Stunde kontrolliert und änderten sich weder hinsichtlich der Frequenz noch hinsichtlich der Stärke, sondern alle Kinder wurden völlig lebensfrisch geboren. Störungen der Nachgeburtsperiode, wie sie von einigen Versuchern beobachtet sein wollen, hatten wir auch in keiner Weise zu verzeichnen. Ganz im Gegenteil zeigte sich der Uterus in der Nachgeburtsperiode immer gut kontrahiert und bin ich der festen Ueberzeugung, dass das in partu angewandte Pituitrin uns manche Spritze Ergotin post partum erspart hat. Ein genaues Urteil kann ich jedoch nicht darüber abgeben, weil wir aus den im allgemeinen Teil angeführten Gründen das Pituitrin bei Nachgeburtsblutungen nicht angewandt haben. Jedenfalls aber scheint es mir hier ein sehr gutes Prophylaktikum zu sein.

Hinsichtlich der Urinsekretion fanden wir die Beobachtung Hofbauers bestätigt, dass nämlich im allgemeinen kurz nach der Injektion von Pituitrin Urindrang auftritt und das Wasserlassen selbst dann noch möglich wurde, wenn es vorher schon vergeblich versucht worden war. Auch war die sezernierte Urinmenge eine erhöhte. In keinem der mit Pituitrin injizierten Fälle trat nach der Geburt eine Harnverhaltung auf, wie wir überhaupt niemals üble Nachwirkungen irgendwelcher Art sahen.

Wenn wir uns nun der Betrachtung der Fälle zuwenden, deren Geburtsbericht oben mitgeteilt wurde, so fallen zunächst zwei Fälle auf, in denen das Pituitrin

scheinbar versagt hat. Es handelt sich um Fall I und Fall VI. Im Fall I glaube ich die Erklärung in einer zu geringen Dosis suchen zu müssen. Ferner war durch ein Versehen die Spritze nicht zuerst mit Kochsalzlösung durchgespritzt worden, sondern direkt aus dem Alkohol heraus zur Verwendung gelangt, was unbedingt falsch war, da die Vorversuche gezeigt hatten, dass Alkohol die wirksamen Bestandteile des Pituitrins schädigt, eine Beobachtung, die auch Hofbauer bei seinen Fällen bestätigt fand. Für das Versagen des Pituitrins in Fall VI ist die Erklärung nicht so einfach, denn es ist nicht ohne weiteres festzustellen, ob nicht der enge Muttermund (er war erst für einen Finger durchgängig) oder die anormale Lage (dadurch dass der Steiss keinen genügenden Druck auf den Plex. uterinus ausübte), die Wirkung beeinträchtigt haben. Jedenfalls sind diese Momente zu berücksichtigen, besonders da auch andere Beobachter mit Pituitrin bei engem Muttermund schlechte Erfahrungen gemacht haben. Aus demselben Grunde haben wir es abgelehnt, das Pituitrin als alleiniges Mittel zur Einleitung der künstlichen Frühgeburt heranzuziehen, sondern es nur zur Unterstützung verwandt, wenn das Einlegen des Zweifel'schen Bläschens resp. Metreurynters nicht imstande gewesen war, genügende Wehen hervorzurufen. Dass hier der Erfolg ein ganz eklatanter war, geht aus den Fällen VII und VIII hervor. In beiden Fällen ging die Geburt leicht und spontan zu Ende. Um Unter-

brechung der Schwangerschaft wegen Blutung handelte es bei den Fällen IV, IX und X. Auch hier war die Wirkung des Pituitrins eine unverkennbar günstige für den Verlauf der Geburt. Gerade hier konnte ich aber auch noch eine andere Beobachtung machen. Es trat bei diesen Frauen, die in ziemlich ausgeblutetem Zustande in die Klinik kamen und einen sehr schwachen Puls zeigten, nach der Injektion eine palpatorisch feststellbare Blutdrucksteigerung auf. Der Puls wurde voller und kräftiger. Es ist dies eine Erscheinung, die schon im Tierexperiment festgestellt und auch von mir beobachtet worden war, und freue ich mich diese Beobachtung an der Lebenden bestätigt zu finden, denn dadurch wurde es überflüssig, andere Herzmittel zu geben. Alle Frauen haben den Eingriff gut überstanden.

Schlagend tritt auch der günstige Einfluss des Pituitrins auf die Wehentätigkeit beim engen Becken zutage (Fall III und V). In beiden Fällen kreissten die Frauen schon lange, ohne dass der Kopf ins Becken eingetreten wäre, während ihn nach der Injektion von 1 ccm Pituitrin ein paar Wehen mit einem förmlichen Ruck tief ins Becken hineintrieben.

Fall II ist vielleicht deshalb interessant, weil es gelang bei totem Kind, wo doch die Wehentätigkeit fast immer eine überaus schlechte ist, die Geburt durch Pituitrin in einer Stunde zu beendigen.

Alles in allem genommen müssen wir zugestehen, dass das Pituitrin allen an es gestellten Anforderungen

gerecht geworden ist und sich als ein gutes Unterstützungsmittel für den Geburtshelfer bewährt hat. Die bisher an den verschiedensten Kliniken gesammelten Erfahrungen sind so günstige, dass man den Hypophysenextrakt mit ruhigem Gewissen jetzt auch dem praktischen Arzte zur Verwendung empfehlen kann. Es wird ihm manche Stunde Zeit und manche geburtshilfliche Operation ersparen können. Um aber vor Enttäuschungen und Misserfolgen sicher zu sein, darf die Anwendung natürlich keine willkürliche und wahllose sein. Ich will daher am Schlusse meiner Arbeit unter Berücksichtigung der gesamten mir zugänglichen Literatur und unserer eigenen Erfahrungen einige Leitsätze über die Indikation und die Art der Verwendung des Pituitrins aufstellen.

Die Wirkung des Pituitrins ist abhängig von

1. der Qualität
2. der Art der Injektion
3. der Dosis
4. den Umständen, unter denen es zur Verwendung kommen soll.

I. Es sollen nur frische Lösungen zur Verwendung kommen; daher sind die zugeschmolzenen Glasampullen den Flaschen unbedingt vorzuziehen. Wird aber der Billigkeit halber doch das Pituitrin in Flaschen vorrätig gehalten, so darf die Lösung nur so lange gebraucht werden, wie sie völlig klar und farblos ist. Sowie der Inhalt der Flasche einen rötlichen Farben-

ton zeigt oder trüb wird, ist das Präparat als unbrauchbar abzulehnen.

II. Man hüte sich bei der Injektion vor Alkohol. Denn der Alkohol schädigt die wirksamen Bestandteile des Pituitrins. Es soll also die Spritze vor der Injektion stets mit sterilem Wasser oder Kochsalzlösung durchgespritzt werden. Die Injektion selbst erfolgt am zweckmässigsten subcutan. Hier ist sie fast vollkommen schmerzlos und zeigt nie unangenehme Nebenerscheinungen wie Abszesse usw.

III. Als günstigste Dosis erwies sich uns 1 ccm der Normallösung. Geringere Mengen wirken nicht sicher genug; bei der erprobten Ungiftigkeit des Präparates ist auch 1 ccm gänzlich unschädlich. Hat die erste Injektion nicht ausgereicht die Geburt zu Ende zu führen, so kann man ruhig eine zweite und dritte Injektion vornehmen; doch soll zwischen zwei Injektionen mindestens ein Zwischenraum von 1 Stunde liegen. Diese Bedingung ist nicht deshalb aufzustellen, weil etwa die kürzere Aufeinanderfolge der Injektionen unangenehme Nebenerscheinungen zeitigte, sondern lediglich deshalb, weil der Organismus, solange er noch unter Pituitrinwirkung steht, auf eine weitere Zufuhr des Extraktes nicht mehr so prompt zu reagieren scheint.

IV. Zu vermeiden ist das Pituitrin bei Kreissenden mit Nephritis, Kropfherz und Myokarditis, denn der Hypophysenextrakt ist durchaus kein harmloser und unschädlicher Stoff und sollte in allen Fällen, wo das

Kreislaufsystem vermehrten Anforderungen nicht mehr sicher gewachsen ist, vermieden werden.

Zu verwerfen ist ferner das Pituitrin als alleiniges Mittel zur Einleitung der künstlichen Frühgeburt, sowie zur Behandlung des Abortes, während es zur Unterstützung dabei geradezu einzig ist, denn in allen Fällen, wo wir nach Einlegen eines Metreurynters Pituitrin gaben, ging die Geburt überaus rasch und ohne sonderliche Anstrengung für die Patientin zu Ende.[1])

Zur Einleitung der Geburt selbst am normalen Ende der Schwangerschaft hat sich das Pituitrin nicht bewährt und kann man den Satz aufstellen, dass der Hypophysenextrakt erst dann verwandt werden soll, wenn bereits einige gute Wehen vorangegangen sind, resp. der Muttermund schon in der Erweiterung begriffen ist.

Geradezu glänzende Erfolge sahen wir bei dem Pituitrin nach Beendigung der Eröffnungszeit, und hier scheint das Hauptfeld für die Verwendung zu liegen. In allen Fällen gelang es die Austreibungszeit bedeutend abzukürzen, besonders bei Fällen von engem Becken und alten Erstgebärenden.

Vorsicht beim Gebrauch von Pituitrin scheint mir bei pathologischen Lagen noch nötig zu sein, denn es liegen hierüber noch zu wenige Erfahrungen vor, und wir hatten im einzigsten Fall, wo wir den Hypo-

1) Anmerkung bei der Korrektur: Wir haben mittlerweile bei einem Fall von missed abortion versucht, durch Pituitrin die Ausstossung der Frucht zu veranlassen, aber ohne jeden Erfolg, trotzdem 3 ccm injiziert wurden.

physenextrakt bei einer Steisslage verwandten, einen Misserfolg zu verzeichnen.

Kurz zusammengefasst würde das Pituitrin also bei allen Kreissenden mit Wehenschwäche, ganz gleich ob Erst- oder Mehrgebärende, vom Schluss der Eröffnungszeit an, sowie als Unterstützungsmittel bei der Einleitung der künstlichen Frühgeburt und der Abortbehandlung zur Verwendung zu empfehlen sein.

In der letzten Zeit nun haben wir angefangen das Pituitrin auch bei unter Morphiumwirkung stehenden und im Scopulamin-Morphiumdämmerschlaf befindlichen Kreissenden zu geben, doch sind unsere Erfahrungen hier noch zu geringe, um ein endgültiges Urteil abgeben zu können; wir werden aber in absehbarer Zeit weiter darüber berichten.

Ehe ich meine Arbeit schliesse, möchte ich es mir nicht entgehen lassen, noch mit ein paar Worten auf die interessanten Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse und Sexualtätigkeit einzugehen. Bekannt ist ja, dass nach Exstirpation der Ovarien eine Vergrösserung der Hypophyse eintritt. Umgekehrt finden wir bei Frauen mit Tumoren der Hypophyse ein völliges Sistieren der Sexualtätigkeit. Ebenso zeigt sich, dass in der Schwangerschaft, also zu einer Zeit, wo ein Teil der Sexualtätigkeit, die Ovulation und die Menstruation pausiert, eine temporäre Hypertrophie der Hypophyse eintritt. Gleichzeitig tritt, wie Erdheim und Stumme, die ersten Forscher auf dem Gebiet der Schwangerschaftshypertrophie, gezeigt haben, häufig ein Gedunsen-

sein des Gesichts, Wulstung der Lippen, Vergrösserung von Händen und Füssen auf, alles Symptome, die wieder an das Krankheitsbild der Akromegalie erinnern. Die wehenerregenden Eigenschaften endlich, die dem Hypophysenextrakt zukommen, legen es nahe, die Schwangerschaftshypertrophie mit dieser in Verbindung zu bringen und zwar in dem Sinn, dass die Hypophyse als das Organ anzusehen ist, welchem die Aufgabe obliegt am Ende der Gravidität die Austreibung der Frucht zu veranlassen. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Untersuchung von Neu, der mit dem Blute schwangerer Frauen, einen Kontraktionen erregenden Reiz auf den überlebenden Kaninchenuterus ausübte. Wenn er auch diese Wirkung hauptsächlich dem Adrenalin zuschreibt, so scheint es doch nicht ausgeschlossen, dass es sich hierbei um Produkte der Hypophysis handelt.

Diese Theorie von der Einleitung der Geburt klingt zwar sehr schön und einleuchtend; doch hat sie noch gewisse Schwächen. Denn nach den bisherigen Untersuchungen betrifft die Schwangerschaftshypertrophie nur den Vorderlappen der Hypophyse, während der wehenerregende Extrakt lediglich aus dem Hinterlappen dargestellt wird.

Hier liegt noch ein grosses Gebiet zur Erforschung offen, doch ist zu hoffen, dass es uns gelingen wird, mit der Zeit auch Licht in das Dunkel dieser Korrelation zu bringen.

Literatur.

1. Oliver u. Schäfer, Journ. of Physiology, Bd. 16. 1895.
2. von Cyon, die physiologischen Verrichtungen der Hypophyse.
3. Pal, Wiener Med. Wochenschrift 1909, No. 3.
4. Vassale u. Sacchi, Ulteriori Esperienze sulla Ghiandola Pituiteria (Reggio Emilia 1894).
5. Pal, Centralbl. f. Physiologie 1909, No. 8.
6. Caselli, Studi anatomici e operimentali sulla Fisiopatologia della Glandula Pituitaria. (Reggio Nell'Emilia 1910).
7. Schäfer u. Herring, Proceedings of the Royal Society of Medicine. London Bd. 77. 1906.
8. Falta, Weitere Mitteilungen über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion (Wiener Klin. Wchschr. 1909, No. 30).
9. Houghton u. Merrill, Journ. of the Americ. Medic. Association 1908, 28. Nov.
10. Hofbauer, Hypophysenextrakt als Wehenmittel, Centr. für Gyn. 1911, No. 4.
11. v. Fränkl-Hochwart u. Fröhlich, Wien. Klin. Wchschr. 1909, No. 27.
12. Klotz, Die therapeutische Anwendung von Pituitrin. (Münch. Med. Wchschr. 1911, No. 21).
13. Allers, Zur Kenntnis der wirksamen Substanz in der Hypophyse. (Münch. Med. Wchschr. 1909, No. 29).
14. Foges u. Hofstätter, Wiener Klin. Wchschr. 1909, No. 51.

15. Hofbauer, Pituitrin u. Digitalis in der geburtshilf. Praxis. (Monatsschr. f. Gyn. u. Geb. 1911, No. 3).
16. Foges u. Hofstätter, Über Pituitrinwirkung bei postpartum-Blutungen. (Centr. f. Gyn. 1910, No. 46).
17. Melchior, Zur Chirurgie der Hypophysis. (Berl. Klin. Wchschr. 1911, No. 32).
18. Stern, Wehenverstärkung u. Wehenerregung durch Pituitrin. (Berl. Klin. Wchschr. 1911, No. 32).
19 Bondy, Pituitrin in der geburtshilf. Praxis. (Berl. Klin. Wchschr. 1911, No. 32).
20. Schiffmann, Wiener Klin.-Wchschr. 1911. No. 43.
21. Bagger-Jörgensen, Centralbl. f. Gyn. 1911. No. 37,
22. Neu, Centralbl. f. Gyn. 1911. No. 35.
23. Fries, Klinische und poliklinische Erfahrungen mit Pituitrin als wehenanregendem und wehenverstärkendem Mittel. Münch. Med. Wchschr. 1911. Nr. 46.

Lebenslauf.

Ich, Friedrich, Wilhelm, Hermann, Werner Steuernagel wurde geboren am 19. April zu Köln am Rhein als Sohn des Königlichen Stadtbaurats Steuernagel und seiner Frau Käte geb. Willmeroth. Nach Absolvierung der Vorschule besuchte ich das Apostelgymnasium zu Köln wo ich Ostern 1906 das Abiturientenexamen erledigte. Dem medizinischen Studium widmete ich mich zuerst in Berlin und bestand hier im Februar 1909 die ärztliche Vorprüfung. Im März 1910 siedelte ich nach Marburg über und beendete das Staatsexamen am 6. Juli 1911. Seit dieser Zeit bin ich an der hiesigen Universitäts Frauen-Klinik als Medizinalpraktikant beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren in Berlin die Professoren, Waldeyer, Virchow, Hartwig, Rubner, Rubens, Flügge, Engelmann, Heffter, Hildebrand, Lesser, His, Kraus, Fränkel und Orth. In Marburg die Professoren: Friedrich, Stöckel, Zangemeister, Brauer, Müller, Bonnhof, Gürber, Bach, Benneke, Gasser und Tuczek. Ihnen allen herzlichen Dank.